

Mieloma múltiplo: o subdiagnóstico em indivíduos idosos com queixas osteomusculares

Multiple myeloma: the subdiagnosis in older people with musculoskeletal complaints

Carolina Rusth Costa Pacheco^{1*}, Vanessa Freitas Lopes¹, Priscila Alves dos Santos², Bruno Cezario Costa Reis³

Como citar esse artigo. Pacheco, C.R.C.; Lopes V.F.; dos Santos, P.A.; Reis, B.C.C. Mieloma múltiplo: o subdiagnóstico em indivíduos idosos com queixas osteomusculares. Revista de Saúde 2022 Dez/Mar.; 13 (1): 02-05.

Resumo

O mieloma múltiplo (MM) é uma discrasia plasmocitária configurando-se como o segundo câncer hematológico mais prevalente na população mundial e com maior incidência nos indivíduos acima de 50 anos de idade. Com base na revisão bibliográfica de periódicos e coleta de dados oficiais obtidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), esse artigo objetiva estabelecer a importância de incluir o MM nos diagnósticos diferenciais de um quadro clínico em que a sintomatologia principal – de comprometimento ósseo - se permeia entre outras patologias benignas cuja incidência também se eleva com o passar da idade, como a osteoporose e a osteoartrite. A presença das células mielomatosas no organismo humano promovem uma série de desordens metabólicas, funcionais e incapacitantes com perda da homeostasia caso o diagnóstico precoce não for realizado. Dessa forma, é imprescindível que haja o incentivo para que os profissionais de saúde implementem o MM em seu raciocínio fisiopatológico no atendimento a pacientes idosos com quadro de anemia e queixa osteomuscular de modo a garantir a sobrevida com qualidade de vida do indivíduo a partir do momento de seu diagnóstico.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; Osteoartrite; Idosos; Doença óssea.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell dyscrasia that is the second most prevalent blood cancer in the world population and with the highest incidence in individuals over 50 years of age. Based on the literature review of journals and collection of official data obtained by the Health Surveillance Secretariat (SVS), this article aims to establish the importance of including MM in the differential diagnoses of a clinical condition in which the main symptomatology - bone involvement - it permeates other benign pathologies whose incidence also increases with age, such as osteoporosis and osteoarthritis. The presence of myeloma cells in the human body promotes a series of metabolic, functional and disabling disorders with loss of homeostasis if early diagnosis is not made. Thus, it is essential that there is an incentive for health professionals to implement the MM in their pathophysiological reasoning in the care of elderly patients with anemia and musculoskeletal complaints, in order to guarantee the survival with quality of life of the individual from the moment of your diagnosis.

Keywords: Multiple myeloma; Osteoarthritis; Seniors; Bone disease.

Introdução

Define-se Mieloma Múltiplo (MM) como uma neoplasia hematológica maligna inserida no espectro de doenças das células plasmáticas; tal espectro varia desde a proliferação pré-maligna assintomática de células plasmáticas, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) e o MM assintomático [*Smoldering* MM (SMM)] à doenças malignas como o próprio MM e a leucemia de células plasmáticas^{1,2}. Há

estudos que sugerem que a maioria dos casos de MM provém de um quadro preexistente de GMSI, embora sabe-se que nem todo paciente com GMSI irá progredir com malignidade da doença^{1,2}.

O câncer hematológico em questão pode ser oriundo também de outras doenças primárias, tais como a amiloidose, a macroglobulinemia de Waldenström e de desordens linfoproliferativas. No entanto, estima-se que a probabilidade da progressão de quadros benignos para desordens hematológicas malignas seja de apenas

Afiliação dos autores:

¹Discente do curso de medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-054X>, <https://orcid.org/0000-0002-3940-2328>.

²Discente do curso de medicina, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Três Rios, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-5288>.

³Docente do curso de medicina, Mestrado em análise da força de preensão manual e espessura do músculo adutor do polegar comparada aos métodos tradicionais de avaliação nutricional nos pacientes com hepatite viral crônica pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-9653>?lang=en.

* Email de correspondência: rusthcarol@gmail.com

Recebido em: 20/07/2021. Aceito em: 09/10/2021.

1% ao ano¹.

O mieloma múltiplo representa cerca de 1% de todos os tipos de cânceres e é a segunda neoplasia maligna hematológica mais frequente depois do linfoma - correspondendo em média a 10% dos cânceres hematológicos. Segundo o DATASUS, em 2019, o Brasil registrou 3.214 novos casos do câncer e 3.600 óbitos provenientes dele – indicadores apurados no DATASUS através do CID-C90. Sua incidência é de 4 a 7 casos/100.000 habitantes com uma maior prevalência do diagnóstico em indivíduos acima de 50 anos de idade^{1,5,6}. A média de sobrevida - a partir do momento do diagnóstico do MM – é de 3 anos, embora haja descrito na literatura sobrevida superior a 10 anos. Cerca de 37% dos pacientes diagnosticados estão abaixo de 65 anos, no entanto, é uma neoplasia extremamente rara naqueles com idade inferior a 30 anos - obtendo uma frequência de 0,02% a 0,3% nesta população^{2,6-8}. É observada a predominância da doença em homens na relação de 4:1 e em indivíduos afro-descendentes^{1,2}. O diagnóstico de MM é realizado baseando-se na presença obrigatória de plasmocitose medular igual ou maior que 10% e/ou presença de plasmocitoma confirmado por biópsia atrelado à alguns critérios adicionais, como: 1) algum grau de lesão e/ou comprometimento dos órgãos-alvo das células do mieloma; 2) presença de biomarcador que evidencie um prognóstico desfavorável da doença - o que inclui plasmocitose medular igual ou acima de 60%; relação de cadeias leves livres no soro com cadeias envolvidas/não envolvidas igual ou maior que 100 e presença de mais de 1 lesão focal vista pela ressonância magnética (RNM)².

Apesar de sua prevalência ser mundialmente baixa, o aumento da perspectiva de sobrevida da população, proveniente de diversos fatores tais como a revolução técnico-científico-informacional, corrobora a importância do incentivo para que os profissionais da saúde pensem e incluam - adequadamente – o mieloma múltiplo como diagnóstico diferencial em seu raciocínio clínico-fisiopatológico no atendimento aos indivíduos acima de 50 anos de idade, visto que se trata de uma doença maligna, incurável e muito subdiagnosticada, embora concomitantemente ela seja tratável, com prognóstico de sobrevida favorável caso o diagnóstico for realizado precocemente^{1,2}.

Metodologia

Trata-se de um estudo realizado através da revisão bibliográfica de artigos científicos, e, coleta de dados para comparação, nas bases de Dados Virtuais e no livro Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. Para tal utilizou-se a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na seguinte base de informação: PubMed Central (PMC) / Literatura Internacional em Ciência da

Saúde (MEDLINE), Informações de Saúde (TABNET/DATASUS) no período de fevereiro a junho de 2021.

A estratégia de pesquisa utilizada para busca dos artigos foi: mieloma-múltiplo, subdiagnóstico e idosos.

Foram utilizados bancos de dados oficiais através dos indicadores epidemiológicos, de morbidade e de estatísticas vitais apurados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e disponíveis no PAINEL-oncologia – dados estes provenientes do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) - através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) -, do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), geridos pelo Ministério da Saúde, através da Secretaria de Assistência à Saúde, em conjunto com as Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, e processados pelo DATASUS - Departamento de Informática do SUS, da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde.

As variáveis disponíveis para tabulação no SIM foram: (1) óbitos por residência, (2) óbitos por ocorrência, (3) ano do óbito, (4) causa do óbito através do Capítulo CID 10, Grupo CID-10, Categoria CID-10, Causa - CID-BR-10, (5) sexo, (6) faixa etária, (7) faixa etária OPS, (8) faixa etária det, (9) local, (10) cor/raça, (11) escolaridade, (12) estado civil e (13) local de ocorrência. As variáveis disponíveis para tabulação referentes ao Painel de Monitoramento de Tratamento Oncológico foram (1) UF da residência, (2) UF do diagnóstico, (3) UF do tratamento, (4) município da residência, (5) município do diagnóstico, (6) município do tratamento, (7) diagnóstico, (8) diagnóstico detalhado, (9) sexo, (10) faixa etária, (11) idade, (12) ano do tratamento, (13) modalidade terapêutica, (14) estadiamento, (15) tempo de tratamento, (16) tempo de tratamento detalhado, (17) estabelecimento do diagnóstico e (18) estabelecimento do tratamento.

O local determinado para a coleta de dados abrangeu as 27 Unidades Federativas do Brasil com uma população residente estimada em 210.147.125 habitantes – segundo o IBGE de 2019.

Resultados e Discussão

A fisiopatologia do MM baseia-se na hipermutação somática e consequente mudança estrutural dos plasmócitos do centro pós-germinativo na medula óssea. Os plasmócitos são linfócitos B maduros – células de defesa que constituem a linhagem branca do sistema imunológico. Essas células são responsáveis pela expressão de diversas imunoglobulinas que dão seguimento à cascata de reações bioquímicas necessárias à defesa e homeostasia do organismo. A partir do momento em que há mutação na expressão

gênica em algum ponto da linhagem de produção plasmocitária, haverá a proliferação desordenada clonal do plasmócito neoplásico com a consequente produção de apenas um tipo de imunoglobulina – em sua grande parte defeituosa. Isso promove o pico monoclonal de proteína que é utilizado como um dos marcadores da doença^{2,4}.

As imunoglobulinas são proteínas formadas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves constituídas por polipeptídios. As cadeias pesadas podem ser formadas por 5 tipos de isotipos representados pelas letras gregas: gama (γ), alfa (α), mu (μ), delta (δ) e épsilon (ϵ). As cadeias leves só podem ser constituídas por 2 tipos de isotipos: kappa (κ) e lambda (λ). Ocorre que no MM, o componente M – proteína defeituosa –, pode ser formado pela imunoglobulina completa, ou por apenas uma cadeia pesada ou uma cadeia leve. Esses polipeptídios produzidos em excesso estarão armazenados em grandes vacúolos citoplasmáticos, que junto a outros achados atípicos celulares, tais como o assincronismo núcleo-citoplasmático - em que é possível observar núcleos imaturos e consequentemente plasmócitos bi ou trinucleados – configurarão as células de Mott, também conhecidas como “Células do Mieloma”^{1,2,4}.

As desordens metabólicas oriundas da presença do câncer decorrem da infiltração na medula óssea pelos plasmócitos clonais neoplásicos que, em excesso, ocuparão o espaço das células hematopoiéticas normais. A consequência é o comprometimento do sistema hematopoiético com queda da produção de outras linhagens celulares, induzido pelo infiltrado monoclonal, deixando o sistema imunológico do indivíduo fragilizado através da deficiência de outros tipos de imunoglobulinas, corroborando a predisposição às infecções dos pacientes acometidos pela doença. Além disso, a proliferação das células mielomatosas promove 1) o aumento da viscosidade sanguínea, interferindo na cascata de coagulação e nos hormônios circulantes do organismo; 2) destruição óssea por ativação de vias que estimulam a atividade osteoclástica justificada pela síntese reduzida da osteoprotegerina na presença do MM configurando o aparecimento de lesões ósseas líticas; 3) lesão renal pelo depósito nos rins de cadeias leves de imunoglobulina – denominadas de proteínas de Bence-Jones – que são substâncias extremamente tóxicas às células tubulares renais.

A anemia observada em pacientes portadores da doença provém de duas situações: 1) ocupação medular pelas células do MM, as quais secretam citocinas inflamatórias que inibem a eritropoiese, e 2) disfunção renal oriunda do depósito das proteínas de Bence-Jones que faz com que haja queda da produção de eritropoietina pelos rins, agravando e perpetuando o quadro anêmico do paciente. Estes achados provenientes do MM configuram o mnemônico “CRAB” utilizado para

caracterizar o quadro clínico correspondente à presença da doença. A letra “C” do mnemônico refere-se ao estado hipercalcêmico oriundo da hiperatividade osteoclástica em que o paciente poderá apresentar alteração do nível de consciência como letargia, confusão mental, coma associada à fraqueza, náuseas e insuficiência renal dependendo do grau da hipercalcemia presente. A letra “R” demonstra nefropatia crônica obstrutiva induzida pelo excesso de proteínas de Bence-Jones filtradas pelos glomérulos – que ao ligaram-se às proteínas de Tamm-Horsfall localizadas no néfron distal – formarão cilindros de cadeias leves responsáveis pela obstrução generalizada do lúmen tubular real com o desencadeamento de insuficiência renal crônica.

A letra “A” corresponde ao quadro anêmico observado nestes pacientes e, por conseguinte, a letra “B” refere-se ao comprometimento ósseo verificado em sítios onde a medula óssea está funcionando, como costelas, coluna vertebral, ossos do crânio, esterno e pelve. O paciente abre quadro de dor óssea intermitente, movimento-dependente e com refratariedade ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE’s). As fraturas patológicas decorrem de lesões ósseas líticas possíveis de serem visualizadas na radiografia convencional, apresentando aspecto arredondado do tipo insuflante “*punched out*”. Este dano ósseo promove enfraquecimento do osso (osteoporose), fraturas ósseas ocasionando a síndrome de compressão medular devido ao colapso de vertebra, com danos aos nervos da coluna vertebral. As consequências em função disso chegam a ser graves e irreversíveis, com comprometimento neurológico culminando em paraplegia ou tetraplegia^{2,7,8}.

Indivíduos idosos evoluem com osteoartalgias devido ao desgaste fisiológico dos sistemas ósseo e cartilaginoso no decorrer do tempo. Devido a sofrerem com dores e incômodos frequentes, os idosos tendem a se automedicarem com anti-inflamatórios na tentativa de aliviarem os seus sintomas. No entanto, em um paciente com mieloma múltiplo subdiagnosticado, patologia esta que evolui com insuficiência renal, se o indivíduo, desconhecido de sua doença, fizer o uso de medicamentos não devidamente prescritos, tais como os AINES, haverá uma piora significativa de sua função renal devido à inibição da prostaglandina promovendo vasoconstrição da arteríola renal aferente com consequente queda da taxa de filtração glomerular – atrelada à concentração de substâncias tóxicas nos rins –, situação esta que poderia ser evitada e/ou remanejada com o diagnóstico adequado do quadro clínico. Outras doenças osteomusculares frequentes na população idosa e que podem dificultar e retardar o diagnóstico precoce do MM são a osteoporose e a osteoartrite.

A solicitação de exames laboratoriais à exemplo da fosfatase alcalina sérica (FA) é imprescindível quanto à exclusão do câncer hematológico em questão,

visto que seu valor costuma não se alterar no MM por ser uma enzima produzida pela hiperatividade de osteoblastos, que, no caso, estarão hipoativos; em doenças primariamente ósseas a FA costuma apresentar concentração sérica elevada. Outros exames importantes para a consolidação do diagnóstico são a eletroforese de proteínas em conjunto à imunofixação para pesquisa do componente M. A eletroforese de proteínas é um método de exame simples, indolor e barato – custando cerca de R\$ 20,00 –, e é amplamente disponível na rede pública de saúde (SUS). Embora seja acessível e de acurácia diagnóstica, o exame não faz parte da rotina de solicitação dos médicos frente a um quadro suspeito, dificultando o diagnóstico inicial do MM, que só ocorre em menos de 10% dos pacientes com a doença. É partindo da realização de exames supracitados que se pode chegar à confirmação diagnóstica visando o estabelecimento de um tratamento precoce e adequado. Devido à heterogeneidade biológica da neoplasia, o paciente apresenta uma sobrevida mediana que pode variar entre 10 meses a 10 anos, dependendo do estágio em que a doença é diagnosticada^{1,2,3,5}.

O esquema terapêutico inicial instituído deve ser composto por um agente imunomodulador + glicocorticoide em doses moderadas a altas + inibidor de proteassoma, geralmente realizado com os seguintes medicamentos: lenalinomida, dexametasona e bortezomibe. O objetivo é a remissão da doença – pelo menos parcial, pois não há cura para o MM –, com melhora das queixas ósseas, renais, da anemia, diminuição da calcemia e da plasmocitose medular. A corticoterapia crônica e contínua pode piorar o comprometimento ósseo do paciente, além de elevar ainda mais a predisposição às infecções preexistente devido ao quadro de hipogamaglobulinemia funcional ocasionado pelas células mielomatosas. Isso consegue explicar o porquê a infecção bacteriana configura como a principal causa de morte em indivíduos com MM^{7,8}.

Pelo DATASUS, no ano de 2019, foram registrados 3.214 diagnósticos através do CID-C90 resultando em 3.600 óbitos de mesma causa – o que corresponde a uma incidência estimada, do MM no Brasil, de 1,52 casos para cada 100 mil habitantes, corroborando a análise de que este câncer hematológico ainda é muito subdiagnosticado em nosso país, uma vez que a literatura apresenta uma incidência variando de 4 a 7 indivíduos para cada 100 mil habitantes.

Conclusão

Na velhice, a anemia crônica ocasionada por doenças inflamatórias é bastante comum. Não é raro profissionais da saúde atenderem indivíduos acima de 65 anos com diagnóstico de anemia associado a alguma queixa osteomuscular. No Brasil, mais de 80%

dos pacientes com MM são diagnosticados quando a doença está avançada, comprometendo a perspectiva de melhora do quadro clínico e da performance-status (PS) do indivíduo. O subdiagnóstico ainda é bastante elevado devido a alguns fatores, como: patologias ósseas benignas bastante frequentes nos idosos, como a osteoporose e a osteoartrite, compartilham da mesma sintomatologia predominante correlação ao comprometimento ósseo, as quais irão representar as principais hipóteses diagnósticas de grande parte dos profissionais da saúde, que não estão treinados para pensar e incluir o MM como possível diagnóstico diferencial diante de um quadro de anemia e queixa osteomuscular em pacientes idosos^{4,5}.

Quando a doença não é diagnosticada e é desconhecida pelo paciente, o qual deve possuir conhecimento – se não possível a autonomia – do próprio processo saúde-doença, há um impacto no gerenciamento da saúde e na promoção do bem-estar, indo de encontro às diretrizes que regulam a saúde pública.

Referências

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676–81.
2. Hoffbrand AV. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand (7a Edição, Artmed 2018). 2017;384.
3. Soares JPMR. Doença Óssea no Mieloma Múltiplo. 2013.
4. Ciolli S. Multiple myeloma. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9(3):150–2.
5. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443–59.
6. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2016. 2016;
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21–33.
8. Fernández-lázaro D, Fernández-lázaro CI, García AC, Martínez AC. Mieloma Multiple Inmunomoduladores. *Rev Med Chile.* 2018;(146):1444–51.